



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAÎTE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : <b>A61K 31/57 // (A61K 31/57, 31:565)</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/04784</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/IB96/00754</b>		(43) Date de publication internationale: <b>13 février 1997 (13.02.97)</b>	
(22) Date de dépôt international: <b>29 juillet 1996 (29.07.96)</b>		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, IL, JP, KR, MX, NO, RU, SG, US, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Données relatives à la priorité: <b>95/09364 1er août 1995 (01.08.95)</b>		FR	
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): <b>LABORATOIRE THERAMEX [MC/MC]; 6, avenue du Prince Héréditaire-Albert, MC-98000 Monaco (MC).</b>		Publiée	<i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): <b>LANQUETIN, Michel [FR/FR]; Chemin Soanes, Quartier de l'Adrech - Laghet, F-06340 La Trinité (FR). PARIS, Jacques [FR/FR]; Le Clos de Cimiez - Bâtiment E - Porte 1, 31, avenue Cap-de-Croix, F-06100 Nice (FR). THOMAS, Jean-Louis [FR/FR]; 16, rue Gabriel-Peri, F-94220 Charenton-le-Pont (FR).</b>			
(74) Mandataire: <b>BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole-France, F-92300 Levallois-Perret (FR).</b>			

**(54) Title: NOVEL HORMONAL MEDICAMENTS AND USE THEREOF FOR CORRECTING OESTROGEN DEFICIENCIES**

(54) Titre: NOUVEAUX MEDICAMENTS HORMONaux ET LEUR UTILISATION POUR LA CORRECTION DES CARENCES ESTROGENIQUES

**(57) Abstract**

The invention pertains to the field of therapeutic chemistry. More precisely, the object of the invention is a trisquential, oestro-progestogen hormonal combination characterized in that it comprises unit doses containing only one oestrogen, unit doses containing a combination of one oestrogen and one progestogen, and unit doses containing only one carrier. The trisquential delivery mode aims at compensating functional disorders caused by menopausal or pre-menopausal hypoestrogenism.

**(57) Abrégé**

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique. Elle a plus précisément pour objet une association hormonale, estro-progestative, triséquentielle caractérisée en ce qu'elle est constituée par des unités de dosage ne renfermant qu'un estrogène, des unités de dosage renfermant une combinaison d'un estrogène et d'un progestatif et des unités de dosage ne contenant qu'un excipient. Ce mode d'administration triséquentiel est destiné à compenser les troubles fonctionnels entraînés par une hypoestrogénie liée à la ménopause ou à la préménopause.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**NOUVEAUX MEDICAMENTS HORMONaux  
ET LEUR UTILISATION POUR LA CORRECTION DES CARENCES  
ESTROGENIQUES**

5    La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques formées d'une association estro-progestative en vue de la correction des carences estrogéniques dans les ménopausées naturelles ou artificielles.

10

Elle a en particulier pour objet une association hormonale, estro-progestative, triséquentielle, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des unités de dosage ne renfermant qu'un estrogène, des unités de dosage renfermant une combinaison d'un estrogène et d'un progestatif et des unités de dosage ne contenant qu'un excipient.

15

Cette association est destinée à être administrée par voie orale et il a été possible, en utilisant une formulation particulière, de pouvoir utiliser par cette voie l'estradiol. Il est possible également d'utiliser un ester d'estradiol ou un produit de conjugaison des estrogènes équins, c'est-à-dire un estrogène naturel.

20

Comme progestatif on a utilisé un progestatif pur comme l'acétate de nomegestrol. On a, de ce fait, pu constater que dans une telle association l'acétate de nomegestrol n'annihile pas les effets propres de l'estradiol tout en permettant l'obtention d'un cycle artificiel, chez la femme ménopausée, de très bonne qualité.

25

Elle a spécifiquement pour objet un nouveau médicament estro-progestatif pour la correction des carences estrogéniques caractérisé en ce qu'il est formé de trois types différents d'unités de dosage dont on prévoit l'utilisation selon des séquences successives, à savoir des comprimés de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison, des comprimés contenant à la fois du 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et de l'acétate de nomegestrol et des comprimés placebo ne contenant que l'excipient.

Ces unités d'administration sont destinées à être administrées selon les séquences suivantes :

- les unités de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison pendant dix jours consécutifs
- les unités d'association 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison, acétate de nomegestrol pendant quatorze jours consécutifs
- les unités de placebo pendant six jours.

En conséquence, les comprimés de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison seront administrés du jour J1 au jour J10, les comprimés de l'association 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison, acétate de nomegestrol seront administrés du jour J11 au jour J24 et les comprimés placebo du jour J25 au jour J30.

15

Selon un mode d'exécution particulier, les unités de dosage d'estradiol contiennent une quantité de principe actif s'échelonnant de 1 à 3 mg, les unités de dosage contenant l'association de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et d'acétate de nomegestrol renferment une quantité de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison s'échelonnant de 1 à 3 mg et une quantité d'acétate de nomegestrol s'échelonnant de 1,5 à 6 mg. De préférence, les unités de dosage d'estradiol contiennent de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et les unités de dosage de l'association estro-progestative contiennent de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et de 2,5 à 5 mg d'acétate de nomegestrol. Spécifiquement les formulations optimales contiennent 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison ou une association de 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et de 3,75 mg d'acétate de nomegestrol.

30 Ce mode d'administration séquentiel est destiné à compenser les troubles fonctionnels entraînés par une hypoestrogénie liée à la ménopause ou à la pré-ménopause. En particulier, il vise à rétablir un cycle endométrial chez des femmes

ménopausées, en particulier celles traitées avec 1 ou 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison.

Première étude clinique :

5 35 patientes ménopausées ont été étudiées afin de préciser la meilleure dose d'acétate de nomégestrol (N), à adjoindre à l'estradiol, pour obtenir des cycles menstruels de qualité avec une bonne imprégnation lutéale de l'endomètre.

10 Ces patientes ont été suivies dans 6 centres différents et ont reçu : d'abord dans un essai ouvert, pendant 2 mois du 17 $\beta$ -estradiol seul, un ester ou un produit de conjugaison (à raison de 1 ou 2 mg/jour, le gynécologue devant adapter les posologies en fonction de la réponse clinique); ensuite, en aveugle, pendant 4 mois, l'une des associations suivantes (estradiol 10 jours, association les 14 jours suivants, arrêt de 7 jours).

15 • groupe A : E2 2 mg - N 5 mg (n=6)  
• groupe B : E2 2 mg - N 2,5 mg (n=8)  
• groupe C : E2 1 mg - N 5 mg (n=9)  
• groupe D : E2 1 mg - N 2,5 mg (n=7)  
• groupe E : E2 1 mg - N 1,25 mg (n=5)

20 (E2 : 17 $\beta$ -estradiol N : acétate de nomegestrol)

Dans 6 cas, la posologie de l'estradiol a été adaptée et différait entre les deux phases de traitement.

25 Deux approches histologiques ont été réalisées : l'une traditionnelle, consistait à différencier de façon semi-quantitative les paramètres de l'estrogénisation et de la lutéinisation endométriale; l'autre consistait à évaluer les même paramètres de façon quantitative à l'aide d'un système informatisé d'analyse d'image.

30 Au moment de l'étude, les femmes des différents groupes ne différaient par aucun paramètre important (âge, taille, poids, pression artérielle et ancienneté de la ménopause).

Les résultats obtenus après 4 mois de traitement séquentiel de 17 $\beta$ -estradiol/acétate de nomégestrol n'ont pas montré de différence statistiquement significative, d'une façon générale, entre les groupes :

5     • le plus souvent, pas de réapparition des bouffées de chaleur

      • apparition d'une mastodynies plus fréquente dans les deux groupes à 2 mg d'estradiol que dans les trois groupes à 1 mg (respectivement, 4 cas sur 13 et 2 cas sur 18, ces deux derniers dans le groupe E).

10    • aucune douleur à la palpation des seins, aucun nodule n'ont été observés pendant les six mois de suivi

      • survenue d'une hémorragie de privation à la suite de tous les cycles thérapeutiques, excepté dans 1 cas du groupe A et dans 2 cas du groupe C, groupes ayant dans leur composition 5 mg d'acétate de nomégestrol. Le délai d'apparition des hémorragies après l'arrêt de traitement, leur durée et leur 15    abondance, ont été notés.

Sur le plan histologique, il n'y a pas de différence significative entre deux associations estroprogestatives mais elles diffèrent toutes les deux du placebo par l'existence d'un nombre supérieur d'endomètres à l'aspect sécrétoire alors qu'il 20    existe une majorité d'endomètres prolifératifs sous placebo.

En ce qui concerne la survenue de signes cliniques d'hyperestrogénie (mastodynies, douleurs et tension à la palpation des seins, gonflements abdominaux pelviens), il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

25    La tolérance générale est équivalente dans les trois groupes. Il n'y a pas de variation de poids ni de la pression artérielle systolique et diastolique après trois mois de traitement.

Dans le groupe placebo, 5 patients présentent un ou plusieurs effets indésirables, 6 dans le groupe 1 mg E2/2,5 mg NOM et 3 dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM.

30    En ce qui concerne les paramètres lipidiques, les deux associations progestatives ont entraîné une baisse significative du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la Lipoprotéine a (Lpa). Dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM, on observe une

augmentation significative de l'apolipoprotéine A1 et proche de la signification statistique du cholestérol HDL. Il n'y a pas de différence entre les deux associations. La glycémie et l'insulinémie ne varient pas de façon significative.

5 En ce qui concerne les facteurs de la coagulation, il n'a pas été observé de modification significative de l'antithrombine III, du fibrinogène, du fragment 1 + 2 de la prothrombine et de la protéine S totale et libre. La protéine C a dominé légèrement dans le groupe 1 mg E2/2,5 mg NOM mais n'a pas varié de façon significative dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM. La plasminogène a augmenté 10 de façon significative chez les patients traités par les deux associations estroprogestatives.

Ainsi, bien qu'aucune différence statistiquement significative ne puisse être décelée entre les différentes associations, quel que soit le paramètre étudié, clinique ou 15 histologique, les résultats obtenus laissent à penser que le groupe D donne les meilleurs résultats.

Deuxième étude clinique :

20 Dans un autre essai, randomisé sur 57 patientes réparties en trois groupes, on a administré en parallèle, dans trois groupes de 19 patientes à raison d'un comprimé par jour :

- des comprimés à 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison 25 pendant 24 jours associés à 2,5 mg d'acétate de nomégestrol pendant les 14 derniers jours
- des comprimés à 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison pendant 24 jours associés à 3,75 mg d'acétate de nomégestrol pendant les 14 derniers jours
- 30 • un placebo

A l'inclusion, aucune différence significative entre les 3 groupes n'a été notée en ce qui concerne l'âge, l'ancienneté de la ménopause, l'ancienneté des bouffées de chaleur, les concentrations plasmatiques de FSH et d'estradiol.

Les 3 traitements sont efficaces sur les bouffées de chaleur mais les deux 5 traitements actifs sont différents du placebo en ce qui concerne leur effet sur l'intensité tant au 1er mois, qu'au 3ème mois. En revanche, aucune différence significative entre les deux associations n'a été décelée. En ce qui concerne la fréquence des bouffées de chaleur survenant la nuit, il existe au 1er mois, une 10 différence statistiquement significative entre le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM et les deux autres.

Le score global de la symptomatologie du climatère diminue de manière significative, que ce soit à 1 ou à 3 mois. Il existe une différence statistiquement significative entre chacune des deux associations estroprogestatives et le placebo à 15 1 et à 3 mois.

Au niveau de la qualité des cycles, il n'y a pas de différence en ce qui concerne la fréquence de survenue de l'hémorragie de privation, des spotting ou des métrorragies entre les deux groupes traités. Il en est de même pour le délai 20 d'apparition des règles, leur durée et leur abondance.

Sur le plan histologique, il n'y a pas de différence significative entre deux associations estro-progestatives mais elles diffèrent toutes les deux du placebo par l'existence d'un nombre supérieur d'endomètres à l'aspect sécrétoire alors qu'il 25 existe une majorité d'endomètre prolifératif sous placebo.

En ce qui concerne la survenue de signes cliniques d'hyperestrogénie ( mastodynies, douleurs et tension à la palpation des seins, gonflements abdomino-pelviens) il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

30 La tolérance générale est équivalente dans les trois groupes. Il n'y a pas de variation du poids ni de la pression artérielle systolique et diastolique après trois mois de traitement;

Dans le groupe placebo, 5 patients présentent un ou plusieurs effets indésirables; 6 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 3 dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM.

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, les deux associations progestatives ont entraîné une baisse significative du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la Lpa. Dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg/NOM, on observe une augmentation significative de l'apolipoprotéine A1 et proche de la signification statistique du cholestérol HDL. Il n'y a pas de différence entre les deux associations. La glycémie et l'insulinémie ne varient pas de façon significative.

10

En ce qui concerne les facteurs de la coagulation, il n'a pas été observé de modification significative de l' antithrombine III, du fibrinogène, du fragment 1 + 2 de la prothrombine et de la protéine S totale et libre. La protéine C a dominé légèrement dans le groupe 1 mg E2/2,5 mg NOM mais n'a pas varié de façon significative dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM. La plasminogène a augmenté de façon significative chez les patients traités par les deux associations estroprogestatives.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont plus faibles avec 1 mg d'E2 (35.5  $\pm$  20 6.67 pg/ml) qu'avec 1,5 mg d'E2 (72.5  $\pm$  6.74 pg/ml). Il existe une différence significative ( $p < 0,05$ ) dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM par rapport au groupe placebo et par rapport au groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM ; en ce qui concerne la Sex Hormon Binding Protein : l'augmentation est plus importante dans le groupe plus fortement dosé.

25

#### EN CONCLUSION :

Les deux formulations sont efficaces dès le premier mois sur la symptomatologie du climatère et leur efficacité est différente du placebo. Cependant, en ce qui concerne la fréquence des bouffées de chaleur la nuit, il existe au 1er mois une différence significative entre le groupe « forte dose » et les deux autres groupes.

Aucune différence entre les trois groupes n'a été notée en ce qui concerne la tolérance gynécologique (mastodynies, qualité des cycles et des règles) et générale (poids et pression artérielle).

Troisième série d'études :

Dans une troisième série d'essais cliniques, on a effectué une étude comparative de l'efficacité thérapeutique de deux associations estroprogestatives contenant des doses différentes de 17 $\beta$ -estradiol et d'acétate de nomégestrol en comparaison avec le placebo, dans le traitement des bouffées de chaleur chez des femmes ménopausées.

Il s'agit d'un essai multicentrique en double aveugle, randomisé en trois groupes parallèles :

83 patientes ont été incluses dans l'étude dont 24 randomisées dans le groupe placebo, 29 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 30 dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM portant sur des femmes ménopausées ayant une aménorrhée de plus de 3 mois s'accompagnant de bouffées de chaleur.

Les produits testés ont été :

- comprimés à 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 2,5 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés de 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés

comparativement à un comprimé placebo administré pendant la même durée.

25

A l'inclusion, l'analyse n'a pas montré de différence entre les trois groupes en ce qui concerne l'âge des patientes, l'ancienneté de la ménopause, le taux de FSH et d'estradiol.

30 Les résultats de cet essai confirment les données cliniques observées lors des essais précédents en démontrant l'efficacité des deux associations estroprogestatives sur la symptomatologie climatérique et sur les bouffées de chaleur diurnes et nocturnes en particulier. Il n'y a pas de différence entre elles mais

elles se révèlent supérieures au placebo sur la plupart des critères cliniques étudiés. Dans les deux groupes sous traitement hormonal, on n'observe pas de différence en ce qui concerne la fréquence de survenue des hémorragies de privation, son débit (d), sa durée et son abondance ni pour les fréquences de survenue des hémorragies 5 intercurrentes (ménorragies et spotting). La tolérance a été équivalente dans les trois groupes étudiés.

**Quatrième étude clinique :**

10 Etude comparative de l'efficacité thérapeutique d'un placebo et de deux associations estroprogestative contenant des doses différentes de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison et d'acétate de nomégestrol sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux chez des femmes ménopausées.

15 La méthodologie est celle d'un essai multicentrique en double aveugle randomisé sur 3 groupes parallèles.

Le nombre de sujets est de 117 (38 dans le groupe placebo, 39 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 40 dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM)

20 Il s'agit de femmes ménopausées ayant une aménorrhée de plus de 6 mois.

**PRODUIT, DOSE et MODE D'ADMINISTRATION :**

- comprimés à 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison pendant 24 jours avec 2,5 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés à 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison pendant 24 jours avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés placebo

30

**Réultats :**

Les données cliniques recueillies dans cet essai confirment les résultats des essais précédents en montrant que les deux associations diminuent la fréquence des bouffées de chaleur et permettent le rétablissement d'un cycle artificiel.

5

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les trois groupes en ce qui concerne la tolérance clinique et biologique.

Les deux associations estroprogestatives testées se différencient du placebo par leur aptitude à faire baisser de façon significative les phosphatases alcalines sanguines et les rapports pyridinoline/créatinine et désoxypyridinoline/créatinine dans les urines alors que ces paramètres augmentent dans le groupe placebo.

10 Ces résultats obtenus à court terme indiquent donc que les associations hormonales testées sont à même de freiner le remodelage osseux augmenté après la ménopause. Ceci laisse présager un effet bénéfique dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique.

15 L'analyse intragroupe des marqueurs plasmatiques du remodelage osseux montre une diminution significative de l'ostéocalcine ( $p < 0,02$ ) et proche de la significativité des phosphatases alcalines dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM.

20 La comparaison du groupe placebo et des deux groupes traités met en évidence une différence significative ( $p < 0,05$ ) en ce qui concerne les phosphatases alcalines et proche de la significativité ( $p=0,065$ ) en ce qui concerne leurs isoenzymes osseux. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités.

25 Pour ce qui est des marqueurs urinaires, il n'y a pas de différence entre les 3 groupes au niveau des rapports calcium/créatinine et hydroxyproline/créatinine. Au niveau du rapport pyridinoline/créatinine, il existe une différence significative entre le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et le groupe placebo quand on compare le pourcentage de variation par rapport à la valeur d'inclusion.

Le score global de la symptomatologie du climatère diminue significativement dans les trois groupes sans différence entre eux.

Il n'existe pas de différence entre les deux groupes traités en ce qui concerne la fréquence de survenue des hémorragies de privation, des spotting et des métrorragies. Cependant, deux patientes ont arrêté le traitement pour métrorragies dans le groupe à 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM, aucune dans les deux autres groupes. En ce qui concerne la durée des règles, il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités alors que le délai d'apparition est plus court dans le groupe à 1 mg E2/ 2,5 mg NOM que dans le groupe à dose forte (p < 0,05).

En ce qui concerne les mastodynies, les gonflements abdomino-pelviens, les douleurs et la tension à la palpation des seins, bien que leur survenue ait tendance à être plus fréquente dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM, la différence avec les deux autres groupes n'est pas significative.

La tolérance est équivalente dans les trois groupes de même que l'incidence du nombre d'arrêts de traitement. Un ou plusieurs effets secondaires ont été rencontrés chez 5 patients du groupe placebo, 13 du groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM, 12 du groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM.

Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ne sont pas modifiées, quel que soit le traitement. Il existe une augmentation significative du poids (p < 0,01) dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM au cours de l'essai; cependant, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes tant au niveau du poids que de la pression artérielle.

Concernant les paramètres biologiques, il existe une augmentation proche de la significativité de la glycémie dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et une diminution proche de la significativité du cholestérol dans le groupe placebo. La comparaison des paramètres biologiques métaboliques n'a pas montré de différence significative entre les trois groupes.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont plus faibles avec 1 mg d'E2 (49.6  $\pm$  8.09 pg/ml) qu'avec 1,5 mg d'E2 (60.8  $\pm$  10.24 pg/ml).

## EN CONCLUSION :

En ce qui concerne la plupart des marqueurs du remodelage osseux, il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités et le groupe placebo, à l'exception du pourcentage de variation du rapport pyridinoline/créatinine par rapport à l'inclusion; il existe une différence entre le groupe placebo et le groupe « faible dose ».

## Exemple de composition pharmaceutique selon l'invention :

## 10 A. Comprimés d'estradiol :

	<b>Estradiol</b>	1,500 g
	<b>Polyvinylpyrrolidone</b>	13,500 g
	<b>(Kollidon 25 de la Société BASF)</b>	
15	<b>Lactose</b>	135,795 g
	<b>Cellulose microcristalline</b>	26,250 g
	<b>(Avicel PH 101)</b>	
	<b>Palmitostearate de glyceryle</b>	2,775 g
	<b>(Precirol)</b>	
20	<b>Silice colloïdale anhydre</b>	1,000 g
	<b>(Aerosil 200)</b>	
	<b>Crospovidone</b>	4,000 g
	<b>(Polyplasdone XL)</b>	
	<b>Agent de coloration</b>	0,180 g
25	<b>pour 1.000 comprimés terminés à 0,185 g.</b>	

## La production se fait en deux temps :

### a) préparation d'un pré-mélange

	<b>Estradiol hemi-hydrate</b>	0,4644
30	<b>(avec une hydratation moyenne de 3,2 %)</b>	
	<b>Polyvinylpyrrolidone</b>	4,050 kg
	<b>Alcool isopropylique</b>	3,532 kg
	<b>Eau purifiée</b>	2,025 kg

Lactose	18,000 kg
Cellulose microcristalline	2,250 kg
<hr/>	<hr/>
Total après granulation et séchage	# 24,764 kg
5	

b) Préparation du mélange final :

Pré-mélange granulé et séché	# 24,7640 kg
Palmitostearate de glyceryle	0,8325 kg
Silice colloïdale anhydre	0,300 kg
10 Polyvinyl pyrrolidone reticulée	1,200 kg
Cellulose microcristalline	5,6250 kg
Lactose	22,7385 kg
Agent colorant	0,0540 kg
<hr/>	<hr/>

15 55,5000 kg

B/. Comprimés d'Estradiol et d'acétate de Nomegestrol (1,5 mg Estradiol et 3,75 mg d'acétate de nomegestrol par comprimé) :

20	Acetate de nomegestrol	0,3750 kg
	Pré-mélange selon Aa)	8,9285 kg
	Lactose	6,4000 kg
	Avicel PH 101	1,8010 kg
25	Precirol ATO 5	0,2775 kg
	Polyplasdone XL	0,6000 kg
	Agent colorant	0,0180 kg
	Aerosil 200	0,1000 kg

pour 100.000 comprimés terminés au poids moyen de 0,185 g.

30

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un mélange hormonal pour le traitement des carences estrogéniques chez la femme ménopausée, qui consiste en l'administration par voie orale d' un estrogène seul, d' une association estrogène/progestatif et finalement d'un placebo, pendant toute la durée du mois.  
5
2. Utilisation du mélange hormonal selon la revendication 1 dans lequel l'estrogène est le 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison.  
10
3. Utilisation du mélange hormonal selon la revendication 1 dans lequel le progestatif est l'acétate de nomegestrol.  
15
4. Utilisation du mélange hormonal selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle l'estrogène seul est administré sous forme de comprimés de 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison pendant une durée de 10 jours.  
20
5. Utilisation du mélange hormonal selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle l'association d'un estrogène et d'un progestatif est administrée pendant 14 jours consécutivement.  
25
6. Utilisation d'un mélange hormonal selon la revendication 1 dans laquelle le comprimé de placebo est administré pendant six jours consécutivement.  
30
7. Une composition estrogénique selon la revendication 1 dans laquelle le 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison est présent à une dose allant de 1 à 3 mg par prise unitaire.
8. Une composition selon la revendication 7 dans laquelle le 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison est présent à une dose allant de 1 à 2 mg et de préférence à une dose de 1,5 mg.

9. Une composition estro-progestative selon la revendication 1 dans laquelle le 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison est présent à une dose allant de 1 à 3 mg et l'acetate de nomegestrol à une dose allant de 1,5 à 6 mg par prise unitaire.

5

10. Une composition selon la revendication 9 dans laquelle le 17 $\beta$ -estradiol, un ester ou un produit de conjugaison est présent à une dose allant de 1 à 2 mg et l'acetate de nomegestrol à une dose allant de 2,5 à 5 mg.

10 11. Procédé de préparation d'une composition estrogénique selon la revendication 7 qui consiste à préparer d'abord un pré-mélange composé d'estradiol hemi-hydrate, de polyvinylpyrrolidone, d'alcool isopropylique, d'eau purifiée, de lactose et de cellulose microcristalline, puis, après granulation et séchage, à préparer le mélange final composé du pré-mélange granulé et séché, de palmito-stéarate de glycéryle, de silice colloïdale anhydre, de polyvinyl pyrrolidone réticulée, de cellulose microcristalline, de lactose et d'agent colorant.

15 20 12. Procédé de préparation d'une composition estro-progestative selon la revendication 9, qui consiste à additionner le pré-mélange comme défini à la revendication 11, d'acétate de Nomegestrol, d' excipients classiques pharmaceutiques, d'un agent colorant et de silice colloïdale pour former des comprimés contenant du 17 $\beta$  estradiol et de l'acétate de Nomegestrol.

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB 96/00754A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/57 // (A61K31/57, A61K31:565)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,32 29 612 (SYNTHEX) 24 February 1983 see page 10 ---	
A	WO,A,94 06437 (THERAMEX SA) 31 March 1994 ---	
A	CONTRACEPT. FERTIL. SEX., vol. 22, no. 12, 1994, pages 767-770, XP000568561 D. DE ZIEGLER ET AL.: "The cyclic administration of nomegestrol acetate does not alter the vasodilating effects of estradiol in the uterine artery." ---	
A	GYNECOL. REV. GYNECOL., vol. 2, no. 8, 1994, pages 450-454, XP000568560 P. LOPES ET AL.: "Cycle disorders in the perimenopause period." -----	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*'E' earlier document but published on or after the international filing date
- \*'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- \*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- \*'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

- \*'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1996

Date of mailing of the international search report

04.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Internatinal Application No

PCT/IB 96/00754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-3229612	24-02-83	US-A-	4390531	28-06-83
		AU-B-	560922	30-04-87
		AU-A-	8697682	17-02-83
		CA-A-	1198057	17-12-85
		GB-A,B	2104779	16-03-83
		HK-A-	26087	03-04-87
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9406437	31-03-94	FR-A-	2695826	25-03-94
		AU-A-	4822993	12-04-94
		BG-A-	98776	28-02-95
		BR-A-	9305642	09-01-96
		CN-A-	1094284	02-11-94
		CZ-A-	9401164	15-03-95
		EP-A-	0613372	07-09-94
		FI-A-	942272	16-05-94
		HU-A-	67044	30-01-95
		JP-T-	8506318	09-07-96
		NO-A-	941900	24-05-94
		OA-A-	9924	15-09-94
		SK-A-	54694	05-10-94
		US-A-	5565443	15-10-96
		ZA-A-	9306964	14-04-94
-----	-----	-----	-----	-----

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/IB 96/00754

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> <b>CIB 6 A61K31/57 // (A61K31/57, A61K31:565)</b>		
<p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> <p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  <b>CIB 6 A61K</b></p>		
<p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p>		
<p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)</p>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
<b>Catégorie</b>	<b>Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</b>	<b>no. des revendications visées</b>
	A DE,A,32 29 612 (SYNTHEX) 24 Février 1983 voir page 10 ---	
	A WO,A,94 06437 (THERAMEX SA) 31 Mars 1994 ---	
	A CONTRACEPT. FERTIL. SEX., vol. 22, no. 12, 1994, pages 767-770, XP000568561 D. DE ZIEGLER ET AL.: "The cyclic administration of nomegestrol acetate does not alter the vasodilating effects of estradiol in the uterine artery." ---	
	A GYNECOL. REV. GYNECOL., vol. 2, no. 8, 1994, pages 450-454, XP000568560 P. LOPES ET AL.: "Cycle disorders in the perimenopause period." -----	
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>*'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*'&amp;' document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <b>12 Novembre 1996</b>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <b>04.12.96</b>	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  <b>Klaver, T</b>	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/IB 96/00754

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-3229612	24-02-83	US-A- 4390531 AU-B- 560922 AU-A- 8697682 CA-A- 1198057 GB-A, B 2104779 HK-A- 26087	28-06-83 30-04-87 17-02-83 17-12-85 16-03-83 03-04-87
WO-A-9406437	31-03-94	FR-A- 2695826 AU-A- 4822993 BG-A- 98776 BR-A- 9305642 CN-A- 1094284 CZ-A- 9401164 EP-A- 0613372 FI-A- 942272 HU-A- 67044 JP-T- 8506318 NO-A- 941900 OA-A- 9924 SK-A- 54694 US-A- 5565443 ZA-A- 9306964	25-03-94 12-04-94 28-02-95 09-01-96 02-11-94 15-03-95 07-09-94 16-05-94 30-01-95 09-07-96 24-05-94 15-09-94 05-10-94 15-10-96 14-04-94